



Honderd jaar schizofrenie

Tim Moons, Joseph Peuskens en Marc de Hert

Tom is achttien jaar. Zijn problemen begonnen toen hij een jaar geleden minder goede resultaten behaalde op school. Hij trok zich terug op zijn kamer, had weinig of geen contacten met vrienden en toonde geen interesse meer voor zijn hobby's. Na enkele maanden begon hij zich ook vreemd te gedragen. Hij verzoon enkele gadgets 'om straling tegen te gaan'. Hij was vaak angstig en zag overall spionnen die hem achtervolgden omdat hij 'dingen wist'. Ze konden ook zijn gedachten veranderen. Hij sprak over niets anders meer. Zijn bezorgde ouders namen contact op met een psychiater, die een eerste psychose vaststelde en antipsychotica voorschreef. De wanen en hallucinaties verdwenen, en hij kon opnieuw naar school gaan. Enkele maanden later stopte hij zelf met zijn medicatie. Hij was ervan overtuigd dat hij niet ziek was en voelde zich onbegrepen. Hij kreeg opnieuw paranoïde gedachten en werd opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis. De diagnose van paranoïde schizofrenie werd gesteld.

Ongeveer één op tweehonderd Belgen lijdt aan schizofrenie. De ziekte begint gewoonlijk in de adolescentie, met een verschil in beginleeftijd tussen mannen en vrouwen. Een eerste piek is er tussen de 18 tot 27 jaar; bij vrouwen ligt die gemiddeld iets later en is er ook een tweede piek rond de menopauze. In het algemeen komt schizofrenie iets vaker voor bij mannen. De diagnose is gebaseerd op observatie van en gesprekken met de patiënt en zijn directe omgeving. Op dit ogenblik is er geen 'biologische' test, zoals een bloedonderzoek of hersenscan, die schizofrenie kan aantonen. De ziekte wordt gekenmerkt door enkele clusters van symptomen, maar die zijn niet bij elke patiënt

aanwezig. Daarnaast zijn symptomen als psychotische ervaringen (wanen of hallucinaties) in min of meerdere mate aanwezig in de algemene bevolking. Er is dus sprake van een 'psychosecontinuum': hoewel vele individuen psychotische ervaringen hebben, zijn die slechts bij een beperkt aantal personen in die mate ernstig dat ze een psychotische stoornis ontwikkelen, zoals schizofrenie.

Een eerste cluster van symptomen bestaat uit de zogenaamde positieve symptomen. Dit zijn symptomen die iets extra toevoegen aan het normaal functioneren, zoals wanen en hallucinaties, uitingen van een gestoorde realiteitstoetsing. Als die symptomen aanhouden en een impact hebben op het functioneren wordt er over psychose gesproken. Vaak hebben ze, zoals bij Tom, een paranoïde of achterdochtige inhoud. Negatieve symptomen zijn een cluster van normale functies die bij patiënten met schizofrenie verminderd of afwezig zijn. Zo zijn er vaak een verminderde motivatie, concentratie, energie of plezierbeleving en ook minder sociale contacten. Patiënten spreken minder vlot: ze zwijgen vaak en als ze iets zeggen, gebruiken ze een beperkte woordenschat, of spreken slechts over een beperkt aantal thema's. Ook bij Tom waren er negatieve symptomen, zoals minder sociale contacten en alleen nog spreken over zijn waangedachten. Vroeger werd gedacht dat stemmingsstoornissen niet behoorden tot het ziektebeeld. Een eerste psychose wordt echter vaak voorafgegaan door een depressie en depressies kunnen ook voorkomen na psychotische episodes. Mensen met schizofrenie hebben een verhoogd risico op zelfmoord.

Patiënten hebben ook moeilijkheden op verschillende cognitieve domeinen, zoals intelligentie,

aandacht of geheugen. Ze hebben moeite om andere mensen in te schatten, of weten moeilijker hoe zich te gedragen bij anderen. Daarnaast lijden heel wat patiënten ook aan een verminderd of afwezig ziekte-inzicht: ze zijn ervan overtuigd niet ziek te zijn en willen dus ook geen medicatie nemen, wat voor problemen zorgt in de behandeling. Tachtig tot negentig procent van de patiënten maakt binnen de vijf jaar opnieuw een psychose door als ze hun medicatie stoppen. Schizofrenie leidt niet tot een verhoogde agressie of criminaliteit. Patiënten zijn net vaker het slachtoffer van misdaden. Slechts bij een beperkte groep is er een hoger risico, meestal bij een combinatie van een onbehandelde psychose, vroeger aanwezige persoonlijkheidstrekken en druggebruik. Patiënten met schizofrenie hebben ten slotte ook anatomische afwijkingen, zoals een verminderd hersenvolume. Hierbij zijn er ook functionele verschillen in de werking van de hersenen en komen vaker lichte neurologische afwijkingen voor, zoals in oogvolgbewegingen.

Het wisselend voorkomen van die symptomen en de beperkte interactie tussen de symptomenclusters zorgen ervoor dat schizofrenie een zeer heterogeen beeld geeft. Andere psychiatrische aandoeningen, zoals manische depressiviteit, lijken soms op schizofrenie. Pas in het begin van de twintigste eeuw werden deze ziektes van elkaar onderscheiden. In 1908 beschreef Emil Kraepelin een ziekte die hij 'dementia praecox' noemde: de ziekte omvatte psychoses en had een nefast verloop. Hij plaatste ze tegenover manische depressiviteit, die cyclisch was en een beter verloop kende. Schizofrenie werd dus initieel beschouwd als een variant van dementie die op jonge leeftijd voorkwam. Het

HONDERD JAAR GELEDEN INTRODUCEERDE EUGEN BLEULER DE TERM ‘SCHIZOFRENIE’. IN DE VOORBIJE EEUW ZIJN DE CONCEPTUALISERING, DE KENNIS VAN DE OORZAKEN EN DE BEHANDELING VAN DEZE COMPLEXE AANDOENING ENORM GEËVOLUEERD. SCHIZOFRENIE IS EEN HETEROGENE ZIEKTE, WAARAAN VERSCHILLENDE GENETISCHE VERANDERINGEN, OMGEVINGSFACTOREN EN DE ONDERLINGE INTERACTIES BIJDAGEN. ONDERZOEK NAAR DE OPTIMALISATIE VAN BEHANDELING EN MEDICATIE IS NOG VOLOP BEZIG.

is Eugen Bleuler die deze ziekte in 1911 de groep van schizofrenieën noemde (naar het Griekse σχίζειν, splitsen, en φρήν, geest). Hij wilde duidelijk maken dat er bij schizofrenie een ‘splitsing’ of desintegratie van psychische functies was. Hiermee wees hij vooral op de negatieve symptomen van de ziekte, meer specifiek de gefragmenteerde gedachten van patiënten. De naam schizofrenie leidde overigens tot het misverstand dat de ziekte een gespleten persoonlijkheid omvat. In 1959 postuleerde Kurt Schneider specifieke positieve symptomen voor schizofrenie. Hij stelde dat die bij aanwezigheid altijd zouden leiden tot de diagnose schizofrenie, maar dat bleek incorrect.

Experimenten met illegale drugs zorgden voor de ontdekking dat de beïnvloeding van neurotransmitters psychoses kan uitlokken

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, de hedendaagse classificatie van psychiatrische aandoeningen, volgt de traditie en combineert de positieve symptomen van Schneider met de negatieve van Bleuler en het verloop volgens Kraepelin. Op dit ogenblik wordt een nieuwe editie voorbereid. Wat betreft schizofrenie wordt hierin wellicht het zogenaamde ‘prodromale syndroom’ geïntroduceerd. Een aantal jongeren ontwikkelt namelijk in die mate psychotische symptomen dat ze klinische aandacht vragen, maar niet als een psychotische stoornis gediagnosticeerd kunnen worden. Zelfs in een subgroep van die jongeren, met een ultrahoog risicoprofiel, ontwikkelt maar vijftien tot vijftig procent schizofrenie. Een tweede verandering in de nieuwe editie is de suggestie om schizofrenie te laten evolueren naar een spectrumziekte, waarbij rekening gehouden wordt met het voorkomen van psychotische symptomen in de gezonde bevolking. De huidige classificatie gaat ervan uit dat patiënten ziek of niet-ziek zijn. Het spectrum van de nieuwe classificatie omvat ook alle tussenstadia.

Parallel aan de classificatie van de ziekte verliep ook de zoektocht naar de oorzaak en de behandeling ervan. Een belangrijke stap waren experimenten met illegale drugs, die zorgden voor de ontdekking dat de beïnvloeding van neurotransmitters psychoses kan uitlokken. Neurotransmitters zijn signaalmoleculen, die zich aan een eiwit of receptor binden en zo reacties uitlokken in de ontvangende hersencellen. De eerste drug die in het kader

van schizofrenie onderzocht werd, was amfetamine (speed). Dit stimuleert de werking van de neurotransmitter dopamine, die verschillende hersendelen zoals de basale ganglia activeert. Overmatige stimulatie van dopamine leidt tot positieve symptomen (wanen en hallucinaties). De eerste generatie antipsychotica, waaraan Paul Janssen een substantiële bijdrage leverde, blokkeren de werking van de receptoren van dopamine.

In tegenstelling tot amfetamines lokken twee andere drugs, phencyclidine (PCP) en ketamine, een beeld uit met zowel positieve als negatieve symptomen. Deze drugs werken in op de neurotransmitter glutamaat, die ook een rol kan spelen bij de ziekte. Pogingen van farmaceutische firma’s om via dit systeem antipsychotica te ontwikkelen zijn nog niet succesvol gebleken. Ook cannabis is vermeldenswaard: ongeveer vijftien procent van de cannabisgebruikers ondervindt psychotische symptomen. Grote populatiestudies tonen aan dat cannabisgebruik leidt tot een verhoogde kans op schizofrenie. Daarnaast zijn patiënten met schizofrenie ook gevoeliger voor de effecten van cannabis. Cannabisgebruik kan de leeftijd van een eerste psychose beïnvloeden, zorgt voor een slechter ziekteverloop en uiteindelijk een slechter prognose. Hoewel al deze drugs en neurotransmitters symptomen veroorzaken die lijken op schizofrenie, zijn ze niet voldoende als oorzaak van de ziekte. Er is geen verklaring waarom ze verstoord zijn. Wellicht vormen ze een ‘final common pathway’, het finale mechanisme van interacties dat tot schizofrenie leidt, maar dat zelf veroorzaakt wordt door andere onderliggende factoren.

Tijdens de voorbije decennia werden genetische veranderingen ontdekt die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van schizofrenie

Door de opkomst van de genetica gingen verschillende onderzoekers op zoek naar een genetische basis van de ziekte. Kraepelin gaf al aan dat schizofrenie vaker voorkomt in bepaalde families. Tijdens de voorbije decennia werden er genetische veranderingen ontdekt die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van schizofrenie. Een van de best gekende mutaties is een ‘deletie’, het ontbreken van een deel van chromosoom 22, gekend van het velocardiofaciaal syndroom (een aangeboren ziekte die gekenmerkt wordt door afwijkingen in het gelaat, het hart en het immuunstelsel). Hierdoor

ontwikkelt ongeveer één op drie patiënten een psychose. Dit is een voorbeeld van een ‘copy number variant’ (CNV), een verandering in het aantal kopieën van een gen. Recent onderzoek vond ook andere CNV’s die een rol kunnen spelen, maar die zeer zeldzaam zijn.

Voorts kunnen ook veranderingen in de genetische sequentie zoals ‘polymorfismen’ (dit zijn relatief vaak voorkomende veranderingen van een enkel basenpaar in de DNA-sequentie) het risico op schizofrenie beïnvloeden. Er lijkt een aantal genen te bestaan die het risico verhogen zonder rechtstreeks de ziekte te veroorzaken. Het tot nu toe best beschreven gen in een dergelijke situatie is het gen voor Neureguline 1. Neureguline is verantwoordelijk voor de groei en de instandhouding van zenuwcellen en kan de werking van dopamine en glutamine veranderen, waardoor het ook vanuit een theoretisch standpunt een goede kandidaat voor de ziekte is. Ander onderzoek vindt dan weer meer zeldzame de-novomutaties bij schizofrenie, dit zijn mutaties die niet voorkomen bij de ouders. In dezelfde lijn blijkt uit zeer recent onderzoek dat bij eeniige tweelingen waar slechts één van beiden schizofrenie ontwikkelt, er toch verschillen te vinden zijn in de genen. Een groot probleem in de zoektocht naar genen bij schizofrenie is dat grote groepen van patiënten en controles nodig zijn om relevante genen met een klein effect te detecteren. Daarnaast hebben zeldzame veranderingen hebben ook een andere genotyperingstechniek, die veel duurder is. We zien dan ook twee evoluties in het lopende onderzoek: het ontstaan van grote consortia die over grote patiëntenpopulaties beschikken, en de opkomst van de ‘next generation sequencing’, technieken die onderzoek naar grote hoeveelheden DNA mogelijk maken.

Toch zijn genetische factoren niet voldoende om de oorzaak van schizofrenie te verklaren. Populatieonderzoek bracht ook externe risicofactoren aan het licht die een bijdrage kunnen leveren, zoals omgevingsfactoren en interacties met medemensen. Eerder werden cannabis- en druggebruik al aangegeven als een mogelijke interactie met de omgeving. Schizofrenie lijkt ook meer voor te komen in grote steden. Dit gaf aanleiding tot de discussie of wonen in een stad leidt tot een hoger risico, dan wel of patiënten met schizofrenie eerder migreren naar de stad omwille van de anonimiteit die dit biedt. Het behoren tot een (etnische) minderheid is een andere gekende risicofactor, net als migratie uit een andere cultuur. Ten slotte hebben ook kinderen van oudere vaders een hoger risico op schizofrenie, mogelijks door gendefecten. Een aantal patiënten heeft ernstige complicaties gehad tijdens de zwangerschapsperiode of geboorte. Patiënten met schizofrenie worden vaker geboren in de vroege lente, wat soms in verband

gebracht wordt met influenzabesmetting of voeding tijdens de zwangerschap. Opnieuw zijn omgevingsfactoren op zich onvoldoende om de ziekte te verklaren. Wellicht moet dus ook een deel van het risico gezocht worden in de interactie tussen beide: bepaalde genetische varianten, in combinatie met bijvoorbeeld cannabisgebruik, zouden aanleiding kunnen geven tot schizofrenie.

Al deze kennis leidt tot het zoeken naar aangepaste behandelingen voor schizofrenie. In het eerste deel van de vorige eeuw bestond die uit ondersteuning en huisvesting. In die periode ontstonden dan ook verschillende psychiatrische ziekenhuizen. Er was geen alternatief beschikbaar, hoewel soms werd overgegaan tot ronduit gevaarlijke behandelingen, zoals het induceren van een coma door een hoge dosis insuline. De behandeling van schizofrenie werd radicaal veranderd door de ontdekking van de antipsychotische eigenschappen van chloorpromazine in de jaren 1950, waarna de eerste generatie antipsychotica werd ontwikkeld. Omdat psychose optreedt bij mensen die amfetamines gebruiken, zochten farmaceutische bedrijven naar antipsychotica die de hyperactiviteit van dopamine tegengingen. De eerste antipsychotica hadden als gemeenschappelijk kenmerk dat ze de dopaminereceptoren blokkeren. Hierdoor werken ze voornamelijk in op positieve symptomen, maar niet op stemming of cognitie. Een gevolg van die medicatie was dat een substantieel aantal patiënten niet meer levenslang gehospitaliseerd moest worden en in staat was om alleen te wonen of te werken. Hiermee was een eerste golf van vermindering van opnamecapaciteit in de psychiatrie begonnen. Medicatie werd essentieel om de prognose van schizofrenie te verbeteren. De ontdekking van clozapine was een tweede evolutie in de behandeling. De tweede generatie antipsychotica had niet alleen een effect op de positieve symptomen, maar ook op de negatieve, zoals impulsiviteit, stemming en suïcidaliteit. Een bijkomend voordeel van clozapine was dat het vaak effect had bij patiënten met een therapieresistente schizofrenie. Naast clozapine werden nog andere antipsychotica op de markt gebracht, maar geen ervan was even effectief.

De behandeling van schizofrenie is radicaal veranderd door de ontdekking van de antipsychotische eigenschappen van chloorpromazine in de jaren 1950

Een volgende stap in de behandeling van schizofrenie was een vermindering van de dosis antipsychotica, waardoor er minder nevenwerkingen waren. Er werden ook psychotherapieën ontwikkeld voor psychose, die in combinatie met medicatie de prognose van de ziekte verbeterden. Bijkomende sociale en familiale interventies verhoogden de kwaliteit van leven van de patiënt. Die nieuwe behandelingen zorgden er mee voor dat patiënten minder vaak en minder lang opgenomen werden.

Een blijvende moeilijkheid in de behandeling van schizofrenie is echter dat het soms jaren duurt voor psychotische symptomen erkend worden. Vaak zoekt men pas hulp bij ernstige gedragsafwijkingen, zoals bij Tom. Behandeling met antipsychotica is uiterst effectief, maar patiënten hebben na een eerste psychose moeilijkheden om opnieuw te integreren in de maatschappij, door restsymptomen zoals cognitieve moeilijkheden. Vervolgens hervallen ze ook vaak, door gebrek aan ziekte-inzicht of andere moeilijkheden. Bij elk herval zien we echter dat medicatie minder goed werkt, dat er meer restsymptomen overblijven en dat patiënten sociale contacten verliezen. Er wordt dan ook gezocht naar methodes om patiënten vroeger te detecteren (zoals netwerken gespecialiseerd in vroege psychoses) en methodes om therapietrouw en re-integratie te optimaliseren.

Het huidige medicatieonderzoek loopt op drie sporen. Er is een doorontwikkeling van de tweede generatie antipsychotica naar minder nevenwerkingen of een beter farmacologisch profiel. De nieuwe hypothesen over de oorzaken van schizofrenie vormen hier de basis. Zo zijn glutaminerge produc-

ten theoretisch veelbelovend, maar is er nog geen enkel medicijn beschikbaar. Hetzelfde zien we ook bij andere neurotransmitters zoals serotonine of endocannabinoïden. Naast de behandeling van de ziekte als geheel wordt ook medicatie ontwikkeld voor de individuele symptomenclusters. Hier staan cognitieve deficits op de voorgrond. Die zijn er, samen met problemen in sociale interactie, vaak voor verantwoordelijk dat patiënten slechter functioneren in de maatschappij. Enkele van die 'cognitive enhancers' zijn op dit ogenblik in testfase, maar ze moeten telkens worden gebruikt in combinatie met antipsychotica. Hun bijdrage aan de klinische praktijk wordt afgewacht.

Dit jaar bestaat de naam schizofrenie honderd jaar. In de voorbije eeuw waren er belangrijke evoluties in de conceptualisering, de studie van de oorzaken en de behandeling van deze complexe ziekte. De huidige kennis wijst eerder op een 'groep van schizofrenieën': verschillende genetische en omgevingsfactoren leiden tot een heteroog ziektebeeld. Patiënten met schizofrenie zijn tegenwoordig vaak in staat te functioneren in de maatschappij, waardoor minder opnames in psychiatrische centra nodig zijn. Toch is ook op dit vlak nog verbetering mogelijk. Ook het onderzoek naar schizofrenie evolueert: internationale consortia beschikken over grote groepen patiënten, en nieuwe DNA-technieken maken gedetailleerd onderzoek naar zeldzame afwijkingen haalbaar. Onderzoekers proberen zo veel mogelijk omgevingsinteracties in kaart te brengen en er wordt gezocht naar nieuwe methodes om de omgeving te optimaliseren. Ten slotte stellen we vast dat het geneesmiddelenonderzoek in drie richtingen evolueert: de huidige medicatie verbeteren, nieuwe werkingsmechanismen exploreren en nevensymptomen behandelen. Het lijkt dus alsof schizofrenie een boeiende nieuwe eeuw tegemoet gaat. ●

J. van Os, G. Kenis, B.P. Rutten, 'The environment and schizophrenia', in: *Nature*, 2010, 468 (7321), 203-212.
R. Tandon, H.A. Nasrallah, M.S. Keshavan, 'Schizophrenia, 'just the facts' 4. Clinical features and conceptualization', in: *Schizophrenia Research*, 2009, 110 (1-3), 1-23.
B.A. Ellenbroek, 'Psychopharmacological treatment of schizophrenia: What do we have, and what could we get?', in: *Neuropsychopharmacology*, 2011, epub ahead of print.

Ontdek onze populairwetenschappelijke titels!



Dies irae
Kroniek van het requiem
Pieter Bergé (red.)
Met medewerking van:
Jan Christiaens

Muziekhistorisch overzicht van belangrijke componisten en hun dodenmissen

Het requiem (of de dodenmis) is een van de oudste genres uit de westerse muziekgeschiedenis. *Dies irae* laat de lezer op toegankelijke wijze kennismaken met deze meesterwerken zonder dat muzikale voorkennis vereist is. € 34,50, ISBN 978 90 5867 880 5, oktober 2011, paperback, 320 p., Nederlands



Ik, mezelf en wij
Over de constructie van onze identiteit
Greg Houwer

Filosofisch boekje toegankelijk voor een breed publiek

De mens valt niet samen met zijn lichaam. Hij is een lichaam, maar ook iets áchter dat lichaam. Wat is dit iets? Greg Houwer laat op

een heldere manier zien hoe er zich op deze vraag maar antwoorden aandienen als men rekening houdt met het sociale karakter van het menselijke zelfbewustzijn.

€ 22,50, ISBN 978 90 5867 889 8, oktober 2011, paperback, 230 p., Nederlands



Henri Pirenne, Historian
A Life in Pictures
Sarah Keymeulen, Jo Tollebeek

Biography of one of the twentieth century's greatest historians

This book is not merely a writer's oeuvre. It is a life in pictures: Pirenne's biography is probingly

enhanced by means of original and attractive pictorial material. The photos illustrate how the historian was intellectually formed and how his career developed.

€ 29,50, ISBN 978 90 5867 885 0, November 2011, paperback, 124 p., English



Lipsius Leuven is een imprint van Universitaire Pers Leuven en brengt populairwetenschappelijke uitgaves toegankelijk voor een breed publiek.

Bezoek www.upl.be voor meer informatie over onze uitgaves

Universitaire Pers Leuven • info@upers.kuleuven.be • +32 16 32 53 45

